

# Theorie und Prozess der Gefriertrocknung

Was bei der Überwachung & Validierung zu berücksichtigen ist



Validation & Monitoring  
Solutions

Ellab White Paper - 08/18



*Die Gefriertrocknung oder Lyophilisation hat sich zu einer anerkannten Methode für die Verarbeitung thermolabiler Produkte entwickelt, die lange Zeit bei Temperaturen über dem Gefrierpunkt gelagert werden müssen.*

*In diesem White Paper beschreiben wir die charakteristischen Gerätetypen, die grundlegende Theorie der Gefriertrocknung und die Prozessschritte – von der Vorbehandlung über das Gefrieren, die Haupttrocknung (Primärtrocknung) bis zur Nachtrocknung (Sekundärtrocknung). Wir gehen außerdem genauer auf einige der Parameter ein, die besonders beachtet oder verstanden werden müssen. Darüber hinaus erläutern wir die Prozessüberwachung und -validierung und machen Vorschläge bzw. geben Empfehlungen für die Wahl des Messequipments.*

*Im Folgenden haben wir einige Aspekte aufgelistet, die berücksichtigt werden müssen, wie Sensordesigns, die Live-Daten-Option, Kalibrierung, Datenanalyse, FDA-Compliance etc.*

## Inhaltsverzeichnis

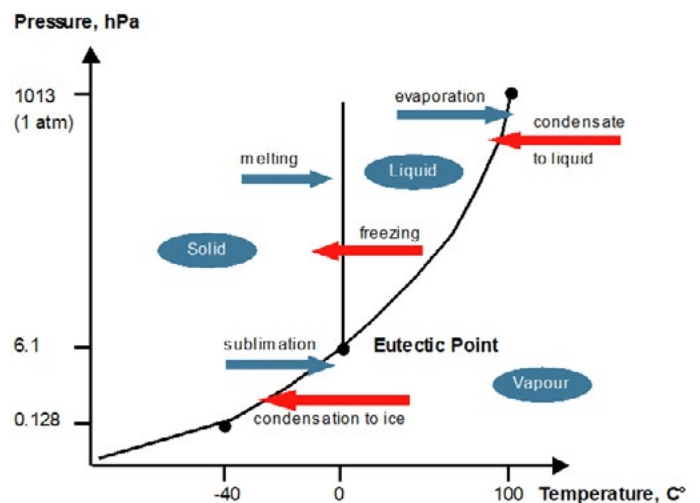
<b>Der Gefriertrocknungsprozess</b> .....	4
Design der Ausrüstung .....	5
Die Prozessschritte der Gefriertrocknung.....	6
Vorbehandlung .....	6
Gefrieren.....	6
Haupttrocknung (Primärtrocknung) .....	8
Nachtrocknung (Sekundärtrocknung).....	10
Scale-up .....	11
Prozessüberwachung & Validierung.....	12
Messequipment für die Temperaturmessung .....	13
Messequipment für den Vakuumtest .....	13
<b>Was zu berücksichtigen ist</b> .....	14
Designs der Temperatursensoren .....	14
Lange Prozessdauer .....	14
Live-Daten-Option .....	14
Datenanalyse, Datenintegrität & FDA-Compliance .....	15
Sensorkontakt zu den Platten.....	15
Austauschbarkeit von Sensoren.....	15
<b>Fazit</b> .....	16

## Der Gefriertrocknungsprozess

Die Gefriertrocknung (Lyophilisation) ist ein Prozess, in dem ein Produkt bei niedriger Temperatur und unter Vakuum getrocknet wird. Das Wasser wird zunächst gefroren und dann sofort durch Umwandlung des Eises in Dampf entfernt. Dies geschieht unter Vakuum und ohne, dass die flüssige Phase durchlaufen werden muss (Sublimation). Der einzigartige Vorteil der Gefriertrocknung besteht darin, dass die Proben bei niedrigen Temperaturen aufbewahrt werden und während des gesamten Trocknungsprozesses gefroren bleiben, wodurch thermolabile Komponenten (Proteine, Geschmack, Farben) geschont werden, während gleichzeitig die ursprüngliche Form und Größe erhalten bleiben. Aufgrund des fehlenden Wassers ist es möglich, das getrocknete Produkt dann über einen längeren Zeitraum zu lagern, ohne dass die Gefahr besteht, dass sich die Zusammensetzung ändert (z. B. enzymatisch, genetisch) oder das Produkt von Mikroorganismen befallen wird.

Mit anderen Worten: Die Gefriertrocknung ist eine Dehydrierungstechnik. Der entscheidende Aspekt des Gefriertrocknungsprozesses, der ihn von anderen Dehydrierungstechniken unterscheidet, besteht darin, dass die Trocknung stattfindet, während das Produkt gefroren und unter Vakuum ist. Diese Bedingungen stabilisieren das Produkt und minimieren die Auswirkungen von Oxidation und anderen Abbauprozessen. Die Gefriertrocknung hat sich zu einer anerkannten Methode für die Verarbeitung wärmeempfindlicher Produkte entwickelt, die lange Zeit bei Temperaturen über dem Gefrierpunkt gelagert werden müssen.

Die Gefriertrocknung wird in der Pharmazie und anderen Industrien häufig eingesetzt und ist aufgrund des hohen Energieverbrauches eines der teuersten Basisverfahren. Konservative Gefriertrocknungszyklen führen zu langen Verarbeitungszeiten und erhöhen so die Produktionskosten. Gefriertrocknungszyklen sollten optimiert werden, um die Trocknungszeit zu minimieren, ohne dass die Produktqualität leidet. Das Gefriertrocknungsverfahren wurde als eine kommerzielle Technik entwickelt, die es ermöglichte, ein thermolabiles Serum chemisch stabil und haltbar zu machen, ohne es kühlen zu müssen. Das Verfahren wurde bei Penicillin angewendet und als wichtige wissenschaftliche Technik zur Konservierung von Biologicals anerkannt. Darüber hinaus wird die Gefriertrocknung als Konservierungs- oder Verarbeitungstechnik bei einer Vielzahl von Produkten und Vorgängen eingesetzt, wie z. B. bei Pharmazeutika, Diagnose-Kits, der Restaurierung von Dokumenten mit Wasserschäden, für die Kohlenwasserstoffanalyse vorbereiteter Sedimente, Keramik, Virus- oder Bakterienkulturen, für die Analyse vorbereiteten Gewebes, der Herstellung synthetischer Häute und der Restaurierung historischer/geborgener Artefakte.





## Design der Ausrüstung

Ein Gefriertrockner enthält drei Grundkomponenten: Produktkammer, Kondensator und Vakuumpumpe. Jede dieser Komponenten ist für die Funktionalität des Gefriertrockners unerlässlich.

Es gibt zwei grundlegende Arten von Produktkammern, eine für Vials und eine für Trays (Bulk-Ware). Wenn ein Produkt relativ anspruchsvoll, chemisch kompliziert, für den Wiederverkauf bestimmt ist oder aseptisch verarbeitet werden muss, dann wäre ein Vial-System vorteilhafter. Diese Methode ermöglicht es den Bedienern, die Parameter, die den Gefriertrocknungsprozess steuern, optimal zu kontrollieren.

Wenn ein Produkt in einem Vial-Trockner verarbeitet wird, wird das verflüssigte Produkt in Vials gefüllt und auf den Stellflächen des Gefriertrockners platziert. Dort wird das Produkt auf eine Temperatur knapp unter seinem Gefrierpunkt, auch eutektischer Punkt genannt, vorgefroren.

Während der Haupttrocknung entfernt die Vakuumpumpe die nicht kondensierbaren Gase. Diese Gase entstehen durch Leckagen in den Geräten und die ständige Freisetzung nicht kondensierbarer Produktmoleküle während der Gefriertrocknungsprozesse. Die Vakuumpumpe erzeugt einen freien Dampfweg für die Migration kondensierbarer Moleküle, indem sie der Kammer die Luft entzieht.



## Die Prozessschritte der Gefriertrocknung

Unabhängig davon, aus welchem Grund das Gefriertrocknungsverfahren eingesetzt wird, gibt es vier grundlegende Schritte, die beachtet und verstanden werden müssen.

- Vorbehandlung
- Gefrieren
- Haupttrocknung (Sublimation des Wassers/Eises)
- Nachtrocknung (Feuchtigkeitsdesorption)

### Vorbehandlung

Die Vorbehandlung umfasst alle Methoden zur "Verbesserung" des Produktes vor dem Gefrieren. Dies kann die Konzentration des Produktes, seine Verdünnung, die Überarbeitung der Formulierung durch beispielsweise das Hinzufügen von Komponenten zur Erhöhung der Stabilität und/oder zur Verbesserung der Verarbeitung, die Reduzierung eines Hochdampfdruck-Lösungsmittels oder die Vergrößerung der Oberfläche beinhalten. Oft basiert die Entscheidung, ein Produkt vorzubehandeln, auf den theoretischen Kenntnissen der Gefriertrocknung und den Anforderungen, die durch Überlegungen zur Zykluszeit oder Produktqualität bestimmt werden.

### Gefrieren

Das Gefrieren, auch Vorfrieren genannt, ist das Einfrieren der Probe auf eine Temperatur unter ihrem eutektischen Punkt oder sicheren Gefrierpunkt. Dies geschieht üblicherweise im Bereich von  $-40\text{ °C}$  bis  $-60\text{ °C}$ , bei bestimmten Anwendungen jedoch betragen die Temperaturen sogar bis zu  $-80\text{ °C}$ . Während des Vorfrierens gefriert die Anlage das Produkt ohne Vakuum. Das Vorfrieren könnte auch getrennt vom Gefriertrockner erfolgen.

Der Gefrierschritt ist ausgesprochen wichtig, da er die Eismorphologie und die Porengrößenverteilung bestimmt, die für den späteren Erfolg des Prozesses entscheidend sind. Dies erscheint ziemlich einfach, ist aber oft der am wenigsten verstandene und durchdachte Schritt des Prozesses.

Das Gefrieren des Produktes kann entweder zu einer plötzlichen Verfestigung der Flüssigkeit bei einer bestimmten Temperatur (Eutectic Formers, d. h. kristallin) oder zu einer nicht fest, sondern vielmehr nur zähflüssiger werdenden Flüssigkeit (Glass Formers, d. h. amorph) führen. Die Gefriertemperatur der "Eutectic Formers" entspricht dem Tripelpunkt des Produktes im Phasendiagramm. In diesem Fall wird das



Produkt im klassischen Sinne eingefroren, und die Temperatur muss während des gesamten Haupttrocknungsschrittes unter diesem Wert gehalten werden. Um die Eigenschaften eines Produktes besser verstehen und es damit richtig einfrieren zu können, kann die thermische Analyse hinzugezogen werden.

Die thermische Analyse zum Nachweis des eutektischen Punktes kann auf verschiedene Weise erfolgen, von denen aber keine hundertprozentig zuverlässig ist.

- Zeit-Temperatur-Kurve
- DSC (Differentialabtastringometrie)
- Kryomikroskopie

Materialien mit einer geringen strukturellen Stabilität werden am Ende des Prozesses in der Regel geschrumpft oder aufgequollen sein oder können glasig aussehen und klebrig sein. Von solchen Proben wird gesagt, sie seien während der Gefriertrocknung kollabiert. Aus einer schlechten Strukturstabilität in Verbindung mit längeren Trocknungszeiten resultiert auch eine mangelhafte Produktqualität.

Im Folgenden sind einige Kollapstemperaturen von typischen gefriergetrockneten Produkten und Lösungen aufgeführt:

- Apfelsaft (-42 °C)
- Citratpuffer (-40 °C)
- Kaffeeextrakt (-20 °C)
- Dextran (-9 °C)
- Fruktose (-48 °C)
- Gelatine (-8 °C)
- Glukose (-40 °C)
- Inositol (-27 °C)
- Laktose (-32 °C)
- Maltose (-32 °C)
- Phosphatpuffer (-80 °C)
- Sorbitol (-45 °C)

Sobald der Gefrierpunkt (eutektischer Punkt) des Produktes bestimmt ist, muss auch die optimale Gefriereschwindigkeit ermittelt werden. Diese entscheidet über die kristalline Größe. Es ist zu bedenken, dass – da die gefrorene Flüssigkeit letztendlich aus dem Produkt sublimiert – die von einer langsamen Gefriereschwindigkeit ausgehende größere kristalline Struktur ein poröseres und schneller getrocknetes Produkt erzeugt. Dies ist normalerweise vorteilhaft für die Optimierung der Gefriertrocknungszyklen, führt aber möglicherweise im Hinblick auf die Rehydratisierung (Rekonstitution) nicht zur besten Produktqualität.

Andererseits führt eine schnelle Gefriereschwindigkeit zu einem Produkt, das schneller inaktiv wird und eine kleinere kristalline Struktur aufweist, was wiederum dazu führt, dass es granulierter und damit leichter zu rekonstituieren ist, auch wenn die Gefriertrocknung länger dauert.

Als Faustregel für das Gefrieren von Produkten in Vials gilt, dass der Produktbehälter niemals mehr als zur Hälfte gefüllt sein sollte.





Anhaltspunkte dafür, dass der Prozess die Phase der Haupttrocknung abgeschlossen hat:

1. Die Temperatur des Produktes entspricht der Temperatur der Platte (Stellfläche) oder ist ihr sehr ähnlich. Dies deutet darauf hin, dass keine Wärmeübertragung zwischen diesen beiden Stellen stattfindet und dass nur wenige Dampfmoleküle (und die damit verbundene Energie) das Produkt verlassen.
2. Die Temperatur des Kondensators ist auf ihr ursprünglich niedriges Niveau zurückgegangen. Dies deutet darauf hin, dass der Kondensator keine großen Dampfmengen (und die damit verbundene Energie) mehr aufnimmt, die einen Temperaturanstieg bewirken würden.
3. Der Systemdruck ist auf seinen ursprünglich niedrigen Wert zurückgegangen. Dies zeigt noch einmal, dass die Bewegung der Dampfmoleküle deutlich zurückgegangen ist.

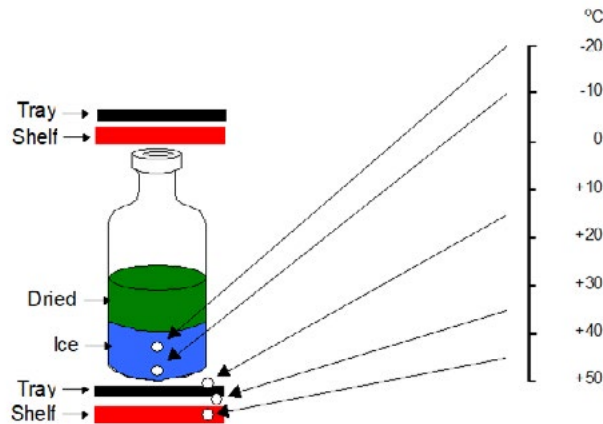
### Haupttrocknung (Primärtrocknung)

Die Haupttrocknungsphase ist die Phase, in der das Eis unter extrem niedrigem Druck sublimiert (direkt in Dampf übergeht), normalerweise bei bis zu 0,01 hPa (mbar) oder nied-

riger, abhängig von der Vorfriertemperatur der Probe. Die treibende Kraft der Sublimation ist die Druckdifferenz im Zusammenhang mit der entsprechenden Temperaturdifferenz zwischen dem Eis an der Oberfläche des Produktes und dem an der Oberfläche des Kondensators. Größere Temperaturunterschiede bedeuten größere Druckunterschiede, was einen schnelleren Prozess ermöglicht. Das Vakuum beschleunigt den Prozess, indem es Luftmoleküle entzieht, damit sich die Dampfmoleküle der Proben leichter von der Probe durch die Kammer in den Kondensator bewegen können. Üblicherweise werden die Plattentemperaturen bei der Haupttrocknung während der Bearbeitungszeit, die zwischen einigen Stunden und mehreren Tagen variieren kann, von -40 auf +20 °C hochgefahren. Die Plattentemperaturen beeinflussen indirekt die Eistemperatur der Probe durch Wärmeleitung (Kontakt mit der Platte) sowie durch Wärmestrahlung von der oberen Platte. Aufgrund des geringen Anteiles an Luftmolekülen in der Kammer entsteht eine sehr begrenzte Menge an Wärme durch Konvektion. Die Probentemperatur(en) wird/werden durch winzige Sensoren überwacht, die in die Vials eingeführt werden und deshalb der entsprechenden Änderung der Plattentemperatur folgen.







*Schematische Darstellung der typischen Temperaturverhältnisse zwischen Platten und Produkt*

Damit ein Gefriertrockner wirksam arbeitet, muss die Temperatur des Kondensators niedriger sein als die Temperatur des Produktes. Diese Temperaturdifferenz erzeugt eine Druckdifferenz und die Nettomigration von Wasserdampf in Richtung Kondensator.

Während der Haupttrocknungsphase ist es wichtig, das Produkt so weit wie möglich zu erwärmen (ohne den eutektischen Punkt zu passieren), um die Druckdifferenz zwischen dem Produkt und dem Kondensator zu erhöhen. Dies erhöht auch die Temperaturdifferenz zwischen der gefriergetrockneten Eisgrenzfläche (Kondensator) und der Eisbarriere des Produktes. Es ist jedoch wichtig, sich zu vergegenwärtigen, dass die Einschränkungen der Wärmezufuhr oft durch die eigenen thermischen Eigenschaften des Produktes verursacht werden. Hat ein Produkt eine eutektische Temperatur von  $-10\text{ °C}$ , kann das Produkt auf eine Temperatur von etwa  $-15\text{ °C}$  gebracht werden. Wenn der Kondensator  $-50\text{ °C}$  kalt ist, führt dies zu einer wesentlich größeren Druckdifferenz, als wenn die Produkttemperatur bei  $-30\text{ °C}$  oder sogar  $-40\text{ °C}$  belassen würde. Da die Druckdifferenzen bei sehr niedrigen Temperaturen minimal sind, hat die Absenkung der Kondensatortemperatur einen begrenzten Einfluss auf die Prozessgeschwindigkeit.

Bei einem Verfahren unter Verwendung von Vials kann der Bediener den Energieeintrag in das Produkt über die Temperatur- und Druckregelung steuern. Diese Regelung ermöglicht dem Bediener, den Gefriertrocknungszyklus zu optimieren. Typischerweise folgt in Gefriertrocknungszyklen die Produkttemperatur der Plattentemperatur nach, wodurch die Zyklusdauer erhöht wird. Zur Lösung dieses Problems kann der Druck erhöht werden, um die Anzahl der für die Wärmeübertragung von der Wärmequelle (den Platten) zum Produkt verfügbaren Moleküle zu steigern. Darüber hinaus bietet die Nutzung von Vials mit flachem Boden einen optimalen Kontakt, was die Anzahl der Wärmeübertragungsbarrieren zwischen den Platten und dem Produkt verringert.

Unabhängig von der verwendeten Methode der Gefriertrocknung ist es wichtig, sich bewusst zu machen, dass die Haupttrocknung ein empfindliches Gleichgewicht zwischen dem Energieeintrag in das Produkt und der durch die Temperaturdifferenz zwischen dem Produkt und dem Kondensator erzeugten Druckdifferenz darstellt.

Außerdem ist die Haupttrocknung in der Regel der am längsten dauernde Teil des Prozesses und bietet daher Optimierungsmöglichkeiten. Dies geschieht typischerweise durch Anpassung von Temperatur und Druck, um das Produkt möglichst nah an seinen Kollapspunkt zu bringen, ohne jedoch die Linie zu überschreiten.

## Nachtrocknung (Sekundärtrocknung)

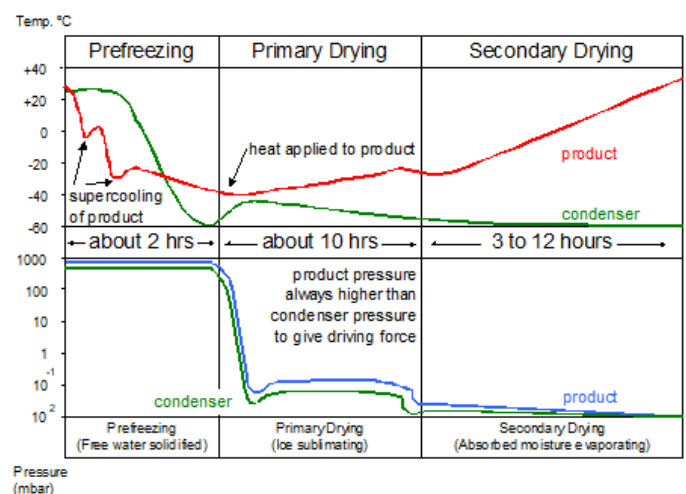
Wenn das Produkt eine Temperatur über seinem eutektischen Punkt erreicht, hat in der Regel der Sekundärtrocknungsprozess begonnen. Während dieses Schrittes erzeugt die Vakuumpumpe den Niederdruckzustand, der für die Entfernung von Lösungsmitteln notwendig ist, was zur Folge hat, dass ein Produkt trocken erscheint. Das bei diesem Desorptionsschritt entfernte Lösungsmittel wird als „gebunden“ bezeichnet. Die Menge des gebundenen oder restlichen Wassers im Produkt hängt davon ab, wie lange sich das Produkt in der Nachtrocknungsphase befindet.

Die Entfernung der Lösungsmittel wird durch die Erhöhung der Plattentemperatur auf das zulässige Maximum gesteuert und optimiert. In der Regel wird die Temperatur jedoch nicht auf mehr als +42 °C erhöht, da die in biologischen Proben enthaltenen Proteine bei höheren Temperaturen denaturieren würden. An diesem Punkt besteht ein sehr hoher Vakuumgrad (Niederdruck), da keine oder nur sehr wenige Dampfmoleküle vorhanden sind. Dieser Teil des Gefriertrocknungszyklus nimmt normalerweise weniger als die Hälfte des Gesamtzyklus ein, ist aber für den Endfeuchtegehalt der Probe sehr wichtig. Bei pharmazeutischen Proben in Vials liegt der erforderliche Feuchtegehalt oft nahe bei oder unter 1 - 3 %, damit die maximale Lagerbeständigkeit gewährleistet ist. Dies kann nur durch den Einsatz von Gefriertrocknungskammern, die mit Vorrichtungen zum Verschließen der Vials – wie z. B. mit unter Vakuum schließenden Gummistopfen – ausgestattet sind, oder durch Ausgleich des Kammervakuums mithilfe eines Inertgases – wie beispielsweise Stickstoff – erreicht werden.

Typischerweise weisen Zellkulturen, Pharmazeutika und Diagnose-Kits diesen niedrigen Restwassergehalt auf. Zur Überprüfung des Restfeuchtegehaltes können Testverfahren wie die Karl-Fisher-Titration oder das Wiegen der Proben vor und nach der Behandlung eingesetzt werden. Im Hinblick auf die Rekonstitution ist es nicht sinnvoll, eine geringere Restfeuchte als erforderlich anzustreben, da sich der Prozess immer länger und schwieriger gestaltet.

Sobald der Zyklus des Produktes beendet ist, muss es aus dem Gefriertrockner entnommen werden. Bei Verwendung von Kammern für Prozesse für Bulkware werden im System Atmosphärenbedingungen geschaffen, indem vor dem Entladen der Trays Luft oder Stickstoff in die Kammer eingeleitet wird. Das auf diese Weise verarbeitete Produkt absorbiert den Wasserdampf, mit dem es in Kontakt kommt. Daher sollte dieses Produkt so schnell wie möglich verarbeitet oder gelagert werden.

Beim Trocknen der Vials werden diese in der Regel unter Vakuum verschlossen (oder mit N<sub>2</sub> zurück auf Atmosphärenbedingungen gebracht), sodass sie keine schnelle Weiterbehandlung benötigen und nur in geeigneter Weise gelagert werden müssen.



Beispiel für ein typisches Gefriertrocknungsprofil

## Scale-up

Das Scale-up des Gefriertrocknungsprozesses vom Labor (Pilotprojekt) zur Produktion bringt Herausforderungen mit sich. Die volle Skalierbarkeit zwischen Pilotplan und Produktion ermöglicht die Entwicklung oder Optimierung von Parametern des Gefriertrocknungszyklus und kann zu erheblichen Kosteneinsparungen führen.

Die Leistungsmerkmale des Pilotplanes und der Produktion müssen hinsichtlich der Mindesttemperatur und der Abkühlzeit von Stellfläche und Kondensator, des Endvakuums, der Abpumpkapazität der Vakuumpumpe und der Gleichmäßigkeit der Plattentemperatur sehr ähnlich sein.

Es ist wichtig, das Verhältnis von Kondensatoroberfläche zur Stellfläche sowie das Verhältnis von Stellfläche zur Zwischenventilgröße zwischen Kammer und Kondensator zu bestimmen. Diese Faktoren sollten für beide Maßstäbe annähernd identisch sein und sicherstellen, dass der Absperrschieber trotz der unterschiedlichen Trocknungskapazitäten den Eisdampf während der Haupttrocknung bewältigen kann.





## Prozessüberwachung & Validierung

Um eine hohe Qualität und optimale Produktionskosten gewährleisten zu können, wird der Prozess mit Hilfe von Probensensoren genau überwacht. In jedem Durchlauf werden Proben auf jeder Platte mit Temperatursensoren ausgestattet, die die Daten protokollieren. Von Interesse sind die Stellen an den Proben, an denen wärmere Bedingungen zum Auftauen führen können. In der Regel ist mindestens eine Probe pro Platte mit einem Temperatursensor versehen, es können aber auch bis zu fünf pro Platte sein, die in jeder Ecke und im Zentrum platziert sind.

Live-Daten werden typischerweise nur für die Prozessoptimierung und -entwicklung benötigt, während sie für die Batchdokumentation und die Validierungen nicht erforderlich sind. Online-Daten können mithilfe verkabelter Thermoelementsysteme oder kabelloser Datenlogger erfasst werden, wobei Letztere einfacher zu positionieren sind und die Dichtigkeit der Kammer erhalten bleibt (keine Leckagen). Es ist wichtig zu erwähnen, dass Produktbeladungen im Gefriertrockner oft extrem wertvoll sind und deshalb Vakuumleckagen und andere Defekte unbedingt zu vermeiden sind.

Die empfohlene Best Practice zur Messung der Produkttemperatur in Vials ist abhängig von Art, Design und Größe des Sensors. Zunächst einmal führt jeder in eine Probe eingebrachte Sensor in den überwachten Vials im Vergleich zu den nicht überwachten zu einer Verzerrung, da ein Sensor als Keimbildungsstätte am Eis wirken wird/kann. Einige Studien haben ergeben, dass der Unterschied bei bestimmten Produkten in überwachten Vials bis zu 5 °C betragen kann. Da das Gefrieren langsamer verläuft, entstehen größere Eiskristalle, die potenziell eine schnellere Sublimation zur Folge haben können, was den genauen Zustand der nicht überwachten Vials nicht widerspiegelt.

Um diesen Unterschied zu reduzieren, sollte der Sensor so dünn wie möglich sein, damit er die Probe möglichst wenig beeinflusst und korrekt im Inneren des Vials positioniert werden kann. Diese korrekte Position ist in der geometrischen Mitte, fast am Boden des Vials. Während der Haupttrocknung verbleibt an dieser Stelle das letzte entweichende Eis und damit befindet sich hier der potenziell wärmste Teil des nicht getrockneten Produktes. Wenn der Sensor ganz am Boden im Vial platziert ist, wird die gemessene Temperatur wahrscheinlich durch das Glas beeinflusst und bildet daher stattdessen indirekt die Plattentemperatur ab.

Sollte der Sensor demgegenüber zu hoch innerhalb des Vials platziert werden, misst er eher den trockenen Teil der Probe. Da der Vergleich zwischen Produkt- und Plattentemperatur häufig herangezogen wird, um den Fortschritt der Haupttrocknung zu bestimmen (wenn die Produkt- und die Plattentemperatur identisch sind, signalisiert dies das Ende der Haupttrocknung), ist eine solche Messung sehr wichtig.

Oft wird der Begriff „Thermoelement“ benutzt, um irgendein beliebiges Temperaturmessgerät zu beschreiben, aber tatsächlich gibt es zwei unterschiedliche Typen. Thermoelemente messen die Spannung, während RTDs (Widerstandsthermometer) den Widerstand erfassen. In beiden Fällen werden die Messungen in Temperatur umgewandelt. Beide Typen haben ihre Vor- und Nachteile. Hier sind die wichtigsten Aspekte:

- Thermoelemente messen die Temperatur an einem einzigen Punkt (Schweißpunkt) und können in beliebiger Länge geliefert werden, während RTDs über das Pt-Element messen und in Bezug auf die Kabellänge beschränkt sind.
- Thermoelemente haben im Betrieb mit offenen Messspitzen schnellere Reaktionszeiten als RTDs, die einen zusätzlichen Schutz um die Pt-Elemente herum erfordern.

- Thermoelemente benötigen eine Durchführung, die nur schwer absolut vakuumversiegelt zu halten ist – kabellose Logger werden direkt in der/den Kammer(n) platziert.
- RTDs werden häufig in Verbindung mit kabellosen Systemen (Datenloggern) eingesetzt und sind zuverlässiger, präziser und stabiler (geringe Drift über die Zeit).

*In regelmäßigen Abständen – einmal im Jahr oder bei der Wartung bzw. dem Austausch wichtiger Komponenten – werden Gefriertrockner durch folgende Tests erneut validiert oder qualifiziert, um die ordnungsgemäße Funktionalität gemäß ISO 13408-3 sicherzustellen:*

- *das Temperatur-Mapping der unbeladenen Platten dient dazu, die Gleichmäßigkeit der Temperatur über die Platten hinweg zu überprüfen (Maschinenleistung).*
- *das Temperatur-Mapping der beladenen Platten dient dazu, die Auswirkungen auf die Proben zu bestimmen. Das Standardverfahren besteht typischerweise aus einem Sternmustermodell mit Temperatursonden, die in allen vier Ecken sowie im Zentrum jeder Platte in die Kupferplatte eingeführt werden.*

*Weitere Tests zur Validierung von Gefriertrocknern:*

- *SIP (Steam-In-Place) Temperaturmapping um sicherzustellen, dass eine ordnungsgemäße Sterilisation der Einheit vor Ort gewährleistet ist. Dies funktioniert so, als wäre der Gefriertrockner ein Sterilisator und als würden die gleichen Normen (EN 285 und EN17665) für den Nachweis der Sterilität gelten.*
- *Ein Vakuumpumpentest, bei dem das Vakuumsystem auf Endvakuum – und auf Pull-Down-Zeit – geprüft wird.*

## Messequipment für die Temperaturmessung

Wie oben erläutert, wäre ein kabelloses Datenloggersystem mit einem sehr dünnen Thermoelement mit offener Messspitze die ideale Lösung für eine optimale Produktüberwachung.

Ein solches System würde die Vorteile kombinieren – Thermoelemente mit schnellen Reaktionszeiten und kleinen Abmessungen in Verbindung mit kabellosen Datenloggern – und würde nahezu alle Herausforderungen im Zusammenhang mit Temperaturmessungen an Produkten während der Gefriertrocknung meistern können.

Beim Einsatz von Datenloggern anstelle von Kabelsystemen werden potenzielle Leckageprobleme und das zeitaufwändige Positionieren von Kabeln vermieden. Da die Gefriertrocknung ein relativ langer Prozess ist, der mehrere Stunden oder Tage mit Temperaturen von bis zu -80 °C andauern kann, ist es notwendig, dass die verwendete Hard- und Software zuverlässig ist und die Integrität der Daten über lange Zeiträume hinweg sichern kann.

## Messequipment für den Vakuumtest

Es ist erforderlich, einen kabellosen Datenlogger einzusetzen, der bei extrem niedrigen Temperaturen arbeiten und mit einem hochgenauen Vakuumsensor ausgestattet werden kann. Verwenden Sie einen Vakuumsensor, der genau genug ist, um Daten für Flussmessungen im gesamten Gefriertrockner bereitzustellen – oder bestimmen Sie einfach das Ende des Primär- und Sekundärzyklus durch einen Druckanstiegstest (PRT), um die Produktion zu optimieren.



## Was zu berücksichtigen ist

### Designs der Temperatursensoren

Es ist überaus wichtig, die Kerntemperatur des Produktes in seinem jeweiligen Behälter (Vial usw.) so störungsfrei wie möglich zu messen. Neben einem kabellosen Datenlogger mit einem Thermoelementsensoren können auch spezielle, flexible PTFE-Sensoren mit entsprechendem Zubehör zur genauen Temperaturmessung genutzt werden. Die PTFE-Kabel sollten dünn sein (max. 1,8 mm Durchmesser) und den Einsatz von speziellen Vial-Stopfen für Lyophilisatoren – Lyo-Stopper – ermöglichen, was die Simulation der tatsächlichen Prozessbedingungen vereinfacht. Gleichzeitig gewährleistet das Design eine präzise Montage der Sensoren an den Hotspots im Inneren der Vials, die sich typischerweise 1 bis 2 mm vom Boden entfernt befinden. Nur flexible PTFE- oder Thermoelementsensoren bieten eine genaue Simulation des tatsächlichen Prozesses. Das Einführen von Edelstahlsensoren in die kleinen Vials liefert aufgrund der hohen Wärmeleitung keine genauen Ergebnisse.

### Lange Prozessdauer

Die Batterielebensdauer von Datenloggern sollte bei niedrigen Temperaturen lang sein. Mit nur einem Sensor ausgestattete Batterien sollten 2.000 - 3.000 Betriebsstunden halten, die mit Doppelsensoren nur geringfügig weniger. Die Batterie sollte so konzipiert sein, dass sie auch bei extrem niedrigen Temperaturen einwandfrei funktioniert und leicht austauschbar ist. Ebenfalls wichtig ist der Loggerspeicher. Achten Sie auf eine Speicherkapazität von mindestens 60.000 - 120.000 Datenpunkten und einen nichtflüchtigen Speicher.

Das bedeutet für einen Single-Sensor:

- 16 - 32 Betriebsstunden mit einer Taktrate von 1 Sek.
- 80 - 160 Stunden mit einer Taktrate von 5 Sek.
- 400 - 800 Stunden mit einer Taktrate von 25 Sek.

Dies garantiert eine reibungslose Validierung über den gesamten Zyklus.

### Live-Daten-Option

Bei Validierungen von Gefriertrocknern beträgt die übliche Anzahl von Messpunkten fünf pro Platte – einer in jeder Ecke und einer im Zentrum – während bei der Batch-Kontrolle ein Messpunkt pro Platte ausreichend sein kann.

Beim Betrieb mit einer Echtzeitdatenoption ist der HF-Sender (SKY-Modul) auf einem Logger montiert. Alles wird gleichzeitig vom selben Empfänger (Access Point) verarbeitet, und die Daten werden über ein proprietäres Übertragungsprotokoll an die Software „gestreamt“. Die Datenlogger bewahren eine „sichere Kopie“ der Daten auf, bis sie an die Software gesendet wurden.



## Datenanalyse, Datenintegrität & FDA-Compliance

Die Betriebssoftware sollte idealerweise hundertprozentig konform mit FDA 21 CFR, Part 11 sein. Um die Daten bestmöglich nutzen zu können, sollten sie gesammelt, im Speicher des Datenloggers gespeichert und dann, falls das System online betrieben werden kann, an die Software übertragen werden. Die Software sollte vorzugsweise lokal auf einem PC (Client) oder zur gemeinsamen Nutzung auf einem Server installiert werden können.

Das Softwarepaket sollte alle erforderlichen Unterlagen enthalten, einschließlich IQ/OQ, Audit Trails und elektronischer Signaturen.

## Sensorkontakt zu den Platten

Eine der größten Herausforderungen bei der Validierung der Lyophilisation besteht darin, die Kontamination der Platten durch Wärmeleitpasten oder Klebstoffe zu vermeiden.

Für die Fixierung der Sensoren sollten daher spezielle Edelstahl-Kontaktpucks verwendet werden. Mit ihnen wird ein einwandfreier Plattenkontakt sichergestellt und es kann ein exaktes, reproduzierbares Messergebnis erzielt werden.

## Austauschbarkeit von Sensoren

Für die Validierung von Gefriertrocknern werden mehrere Messpunkte benötigt. Um zu vermeiden, dass jeder Datenlogger für jede Anwendung konfiguriert werden muss, kann sich die Anschaffung eines Datenloggersystems für eine Vielzahl von Anwendungen als vorteilhaft erweisen.

Ein System, das die vollständige Austauschbarkeit zwischen Temperatursensoren sowie zwischen Sensoren, die auch andere Messparameter wie Vakuum, Feuchtigkeit, CO<sub>2</sub>, Leitfähigkeit oder Druck erfassen, erlaubt, könnte eine kostengünstigere Lösung sein.



## Fazit

*Ellab ist ein weltweit führender Hersteller von Komplettlösungen für die thermische Validierung in Pharmazie, Medizintechnik, Lebensmittelindustrie und weiteren Branchen. Wir bieten sowohl kabellose Datenlogger als auch Thermoelementsysteme mit hoher Genauigkeit für eine zuverlässige Validierung an.*

*Für die Gefriertrocknung/Lyophilisation empfehlen wir die kabellosen Datenlogger TrackSense® Pro X/XL, die unter extremen Bedingungen betrieben werden können. Die Logger sind gekennzeichnet durch ein einzigartiges System mit austauschbaren Sensoren, mit dem sehr leistungsfähige Druck-, Vakuum- und Temperatursensoren auch mit winzigen Thermoelementen zur Messung der Produkttemperatur verwendet werden können. Als Option schlagen wir den Einsatz des SKY-Moduls für die Echtzeit-Datenkommunikation vor.*

*In Verbindung mit der intuitiven und FDA 21 CFR, Part 11-konformen ValSuite®-Software zur Datenanalyse, Dokumentation sowie das Durchführen von vollautomatischen Pre- und Post-Kalibrierungen und dem verfügbaren Zubehör wie der LYO Shuttle-Vorrichtung und der LYO 28-Sensorfixierung ergibt sich eine einzigartige Gesamtlösung für die Gefriertrocknung.*

*Entdecken Sie unsere Möglichkeiten und kontaktieren Sie uns, um weitere Informationen zu bekommen.*